



⑨ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 44 39 515 A 1**

⑳ Aktenzeichen: P 44 39 515.9  
㉑ Anmeldetag: 4. 11. 94  
㉒ Offenlegungstag: 9. 5. 98

⑤ Int. Cl.<sup>8</sup>:  
**A 61 B 5/055**  
A 61 B 5/0478  
A 61 B 5/05  
G 01 R 33/035  
G 01 R 33/48

DE 44 39 515 A 1

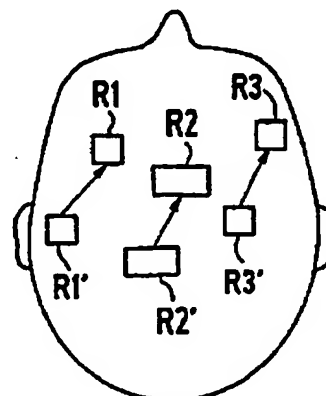
㉓ Anmelder:  
Siemens AG, 80333 München, DE

㉔ Erfinder:  
Reichenberger, Helmut, Dr., 80542 Eckental, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Verfahren zur zeit- und orts aufgelösten Bestimmung von Gehirnaktivitäten eines Patienten

⑤⑦ Aus einem Untersuchungsbereich wird ein Gehirnaktivitäten darstellender MR-Bilddatensatz und ein ebenfalls Gehirnaktivitäten darstellendes Bild aufgrund einer zeit- und orts aufgelösten EEG- oder MEG-Messung gewonnen. Die aus der EEG-Messung gewonnene räumliche Verteilung von Gehirnaktivitäten wird durch die sich aus dem MR-Bilddatensatz ergebende Verteilung von Gehirnaktivitäten korrigiert. Durch diese Verknüpfung von MR- und EEG- bzw. MEG-Messung erhält man Informationen über den zeitlichen und örtlichen Verlauf von Gehirnaktivitäten.



DE 44 39 515 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 03. 98 802 019/270

8/31

DE 44 39 515 A1

1

## Beschreibung

Zur Untersuchung von Gehirnaktivitäten gibt es eine Reihe unterschiedlicher Verfahren mit jeweils spezifischen Vor- und Nachteilen. Zu nennen ist beispielsweise die Positronen-Emissions-Tomographie (PET), die allerdings eine Injektion von Positronen-Emittern voraussetzt, wobei zur Erzeugung dieser Positronen-Emitter eine Beschleuniger-Anlage mit erheblichem Aufwand erforderlich ist.

Seit etwa 1992 konnte auch gezeigt werden, daß mit Kernresonanzexperimenten (MR-Verfahren) Gebiete neuronaler Aktivität, z. B. nach visueller oder motorischer Stimulation, nachgewiesen werden können. Bei diesen sogenannten "funktionellen" MR-Messungen werden zwei verschiedene physiologische Effekte ausgenutzt. Zum einen führt die neuronale Aktivierung bestimmter Bereiche des Gehirns zu einer lokalen Veränderung des Blutflusses. Dieser ist in den zuführenden bzw. abführenden (kleinen) Gefäßen physikalisch meßbar. Zum anderen führt das Aktivierungsexperiment zu einem Anstieg der Sauerstoffkonzentration des venösen Blutvolumens im aktivierten Gebiet. Sauerstoffreiches Blut enthält vorwiegend diamagnetisches sauerstoffgesättigtes Hämoglobin, während sauerstoffarmes Blut in höherem Maße paramagnetisches Desoxyhämoglobin mit sich führt. Das magnetische Grundfeld, dem der Patient bei der MR-Messung ausgesetzt wird, wird im venösen Abstromgebiet einer aktivierten Gehirnregion durch eine sich ändernde Desoxyhämoglobin-Konzentration lokal modifiziert. Dies wird bei der funktionellen MR-Bildgebung gemessen. Die lokale magnetische Feldänderung führt in Gradientenechosequenzen (z. B. EPI, FLASH) zu einer Änderung der Dephasierung des Kernspinsystems in der Umgebung des Feldgradienten. Die Zeitkonstanten  $T_2$  bzw.  $T_2^*$ , die den Verlust der Phasenkohärenz im Spinsystem charakterisieren, werden gemessen. Die hiermit verbundene Meßsignaländerung ist proportional zum lokalen Magnetfeldsprung zwischen den betrachteten Materialien. Es hat sich gezeigt, daß mit vorhandenen Kernspintomographen eine Erfassung von Gehirnaktivitäten mit guter Ortsauflösung und ausreichendem Kontrast-/Rauschverhältnis möglich ist. Typischerweise wird dabei die ortsaufgelöste Aktivität während eines Zeitraums von etwa 100 ms nach einem Stimulus dargestellt.

Eine zeitaufgelöste Darstellung der Aktivität in real-time-Darstellung ist jedoch für die typischerweise zu betrachtenden Zeiträume nicht möglich.

Von J. Frahm et al wurde in SMRM/SMRI-Workshop: Functional Imaging of the Brain, Arlington, June 17 to 19, 1993, vorgeschlagen, die Datenakquisition mit einer periodischen Wiederholung einer Gehirnaktivitäten auslösenden Aufgabe zu synchronisieren. Ein vergleichbares Verfahren wurde bereits für "Filmaufnahmen" der Herzbewegung verwendet (siehe beispielsweise Dennis Atkinson et al "Cineangiography of the Heart in a Single Breathhold with a Segmented Turbo Flash Sequence" in Radiology, 1991f, 178, Seiten 357 bis 360). Dieses Verfahren, das mit dem stroboskopischen Effekt vergleichbar ist, setzt jedoch eine strenge Periodizität der Gehirnaktivität voraus. Die zeitaufgelöste Erfassung spontaner Aktivitäten (wie z. B. bei Epilepsie) ist damit überhaupt nicht möglich.

Mit dem Verfahren der Magnetoenzephalographie (MEG), wie es beispielsweise in der US-Patentschrift 5 265 611 beschrieben wird, ist dagegen eine relativ gute Zeitauflösung, aber eine schlechte Ortsauflösung, mög-

2

lich. Dabei werden die vom Gehirn ausgehenden magnetischen Felder von mehreren Gradiometern, die mit Squids induktiv gekoppelt sind, erfaßt. Da diese Felder extrem schwach sind, ist eine äußerst wirksame Abschirmung gegen externe Felder erforderlich. Durch die Messung des vom Gehirn ausgehenden Magnetfeldes an einer Vielzahl von Punkten ist es möglich, eine — wenn auch beschränkte — Lokalisierung der Gehirnaktivitäten durchzuführen. Es kann jedoch eine gute zeitliche Auflösung von weniger als 1 ms erreicht werden.

Gehirnaktivitäten können ferner auch mit orts aufgelöster Elektroenzephalographie (EEG) erfaßt werden. Ein derartiges Verfahren ist beispielsweise im US-Patent 4 736 751 beschrieben. Hierbei werden an der Kopfhaut des Patienten elektrische Signale mit einer Vielzahl von örtlich verteilten Elektroden abgegriffen. Aus diesen Signalen kann dann ebenfalls die Gehirnaktivität mit guter Zeitauflösung, jedoch begrenzter Ortsauflösung dargestellt werden. Ferner ist eine simultane Registrierung von MEG und EEG möglich.

Aus der Literaturstelle C. J. Henri et al., "Multimodality image integration for stereotactical surgical planning", Med. Phys. 18 (2), Mar./Apr. 1991, Seiten 167 bis 177, ist es bekannt, Bilder aus mehreren Modalitäten (CT, MR, DSA) miteinander zu verknüpfen, um für die stereotaktische Operationsplanung genauere Daten zu erhalten. Um eine räumliche Verknüpfung zwischen den Bildern zu erhalten, werden Referenzmarkierungen verwendet, die in den Bildern aller Modalitäten auftauchen.

Aus der Literaturstelle K.A. Fuchs et al "Fusion of Biomagnetism with MR or CT Images by Contour-Fitting", in Biomedizinische Technik, Band 36, Ergänzungsband, 1991, Seiten 88 bis 89, ist ein Verfahren zur Verknüpfung von MR oder CT-Bildern mit Daten, die mit Hilfe des Biomagnetismus gewonnen werden, bekannt. Für eine Verknüpfung wird die Außenkontur des Untersuchungsobjekts, i.a. also des Kopfes herangezogen. Hierfür werden für die Biomagnetismus-Messung spezielle Spulen am Kopf befestigt, um die Kopf-Kontur in der Biomagnetismus-Messung zu erhalten.

Aufgabe der Erfindung ist es, ein Verfahren zur Bestimmung von Gehirnaktivitäten eines Patienten anzugeben, das sowohl eine gute Zeit- als auch eine gute Ortsauflösung aufweist und das ohne spezielle Marker auskommt.

Diese Aufgabe wird gelöst durch die Merkmale des Anspruchs 1 bzw. des Anspruchs 2. Vorteilhafte Ausgestaltungen der Erfindung sind in den Unteransprüchen angegeben.

Ein Ausführungsbeispiel der Erfindung wird nachfolgend anhand der Fig. 1 bis 9 näher erläutert. Dabei zeigen:

Fig. 1 den schematischen Aufbau einer Anlage zur Durchführung des Verfahrens, die

Fig. 2 schematisch die gewonnenen MR- und EEG-Bilder,

Fig. 3 ein Beispiel für einen Signalverlauf entlang einer Achse eines MR-Bildes,

Fig. 4 bis 9 eine Pulssequenz zur Gewinnung eines MR-Bildes.

Zur Durchführung des Verfahrens ist zunächst ein herkömmlicher Kernspintomograph 2 erforderlich, in dem der Patient 1 zur Untersuchung liegt. Falls das Verfahren mit einer EEG-Messung durchgeführt wird, ist am Kopf des Patienten 1 eine Vielzahl von Elektroden 3 angebracht.

Zunächst wird ein MR-Bild gewonnen, dessen Bilddaten in einer ersten Auswerteeinheit 4 ausgewertet wer-

## DE 44 39 515 A1

3

den.

Zur EEG-Messung ist am Kopf des Patienten 1 eine Vielzahl von Elektroden 3 angebracht. Die EEG-Messung kann vor, nach oder praktisch gleichzeitig, d. h. in unmittelbarer zeitlicher Abfolge bzw. intermittierend mit der MR-Messung durchgeführt werden.

Untersuchungen haben gezeigt, daß eine EEG-Messung im Kernspintomographen 2 praktisch möglich ist. Allerdings muß darauf geachtet werden, daß im Untersuchungsbereich keine ferromagnetischen Elemente verwendet werden und daß durch geschickte Anordnung und entsprechende Abschirmung der erforderlichen Kabel Hochfrequenzeinstreuungen vermieden werden. Außer auf gegenseitige Interferenzen ist durch entsprechende Materialauswahl der Elektroden auch darauf zu achten, daß keine örtlichen Hochfrequenzfeldüberhöhungen auftreten, die zu einer zu starken Erhitzung der Elektroden führen würden.

Unverzichtbar ist die praktisch gleichzeitige MR- und EEG-Messung aber nur bei spontaner Aktivität, z. B., um bei Epilepsiepatienten die MR-Signale den Phasen mit bzw. ohne pathologische spike wave-Aktivität zuzuordnen zu können.

Alternativ zur EEG-Messung oder auch simultan mit der EEG-Messung könnte auch eine MEG-Messung durchgeführt werden. Dies ist aber nur zeitlich und räumlich getrennt von der MR-Untersuchung durchführbar.

Die in der MR-Anlage 2 gewonnenen Daten werden einer ersten Auswerteeinheit 4 zugeführt, mit der Bilddaten erzeugt werden. In Fig. 2 ist schematisch ein Schnitt durch einen Kopf dargestellt, in dem mittels der MR-Bildgebung drei Aktivitätszonen R1 bis R3, die sich z. B. durch größere Helligkeitswerte vom übrigen Bild abheben, ermittelt wurden. Die örtliche Bestimmung dieser Aktivitätszonen R1 bis R3 ist verhältnismäßig genau, jedoch liegt keine zeitliche Auflösung vor.

Zur Veranschaulichung sind in Fig. 3 Helligkeitswerte über eine Achse x durch den Untersuchungsbereich dargestellt. Dabei ergeben sich drei Gebiete hoher Signalintensität, die den Aktivitätsregionen R1 bis R3 in Fig. 2 entsprechen.

Die Signale der EEG-Elektroden 3 werden einer zweiten Auswerteeinheit 5 zugeführt. In der zweiten Auswerteeinheit 5 werden ebenfalls die Regionen erhöhter Aktivität gemessen, die in Fig. 2 mit R1' bis R3' bezeichnet sind. Wie bereits ausgeführt, kann statt einer EEG-Messung oder simultan mit dieser auch eine MEG-Messung durchgeführt werden. Die Lokalisierung erfolgt nach bekannten Verfahren, z. B. durch Ermittlung äquivalenter Dipole oder der Stromdichteverteilung. Genauere Erläuterungen zum EEG- bzw. MEG-Verfahren finden sich in den bereits eingangs genannten US-Patentschriften 4 736 751 bzw. 5 265 611.

Mit der EEG- bzw. MEG-Messung erhält man somit eine zeitliche Abfolge von Quellorten (entsprechend Zonen erhöhter elektrischer Hirnaktivität). Die räumliche Genauigkeit ist aber gering. Allerdings ist anzunehmen, daß im allgemeinen die relative räumliche Zuordnung der Zonen R1' bis R3' untereinander einen geringeren Fehler aufweist als ihre absolute Lokalisation. Ferner ist zu berücksichtigen, daß, abgesehen von Fehlern, nach den derzeitigen Vorstellungen im MR-Bild im wesentlichen die durch die Hirnaktivität veränderte lokale Sauerstoffversorgung dargestellt wird, während das aus EEG bzw. MEG gewonnene Bild durch elektrische Cortex-Aktivität erzeugt wird. Es ist also zu erwarten, daß die beiden räumlichen Verteilungen in lokalen

4

Details (Millimeter-Bereich) unterschiedlich sein können. Im Bezug auf ausgedehntere Bereiche hat sich jedoch herausgestellt, daß eine gute Zuordenbarkeit möglich ist.

Die obengenannten Eigenschaften werden nun dazu ausgenutzt, mit den wesentlich genaueren Ortsdaten aus dem MR-Bild die Ortsdaten aus dem EEG- bzw. MEG-Bild zu korrigieren. Anders ausgedrückt erfolgt ein Fit der räumlichen Verteilung der Quellorte aus dem EEG bzw. MEG an die räumliche Verteilung im MR-Bild.

Als Fitprozedur kann z. B. ein dreidimensionales Korrelationsverfahren zur Zuordnung von räumlicher EEG/MEG-Verteilung und MR-Verteilung angewandt werden. Dabei werden Abweichungen (lokal oder insgesamt) zwischen beiden Verteilungen minimiert.

Entsprechende Verfahren sind beispielsweise aus der Druckschrift D. Vandermeulen, "Methods for registration, interpolation and interpretation of three-dimensional medical image data for use in 3-D Display, 3-D Modeling and Therapy Planning", Universität Leuven, April 1991, Seiten 26 bis 28 bekannt.

Für die einzelnen Volumenelemente der Verteilung aus EEG/MEG sind die Zeitpunkte ihrer Aktivierung relativ zum Ausgangszeitpunkt, z. B. Triggerung der Stimulation, genau bekannt, wobei die Genauigkeit von der Zeitauflösung bei der Datenannahme abhängt. Durch geeignete Einstellungen von oberer Grenzfrequenz (z. B. 2 kHz) und Abtastfrequenz bei der Digitalisierung (z. B. 6 kHz) werden Werte bis < 1 ms erreicht.

Durch Zuordnung von EEG- und MR-Volumenelementen wird somit für die aktivierten MR-Volumina eine genaue zeitliche Abfolge ihrer Aktivierung ermittelt.

Dieser Verfahrensschritt erfolgt in der Korrektureinheit 6 nach Fig. 1. Insgesamt erhält man nun Meßdaten mit zeitlicher Auflösung und im Vergleich zu reinen EEG- bzw. MEG-Verfahren verbesserter Ortsinformation. Diese Informationen können auf einem Bildschirmgerät 7 dargestellt werden.

Mögliche klinische Anwendungen des beschriebenen Verfahrens können die präoperative Lokalisation sensorischer Zentren des Cortex sowie die Lokalisation epileptogener Areale, vor allem primärer Foki sein. Dabei ist für die Diagnose der zeitliche Ablauf der Aktivität von großer Bedeutung, während insbesondere bei nachfolgenden operativen Eingriffen eine genaue Lokalisation für einen möglichst wirksamen und schonenden Eingriff notwendig ist.

Für die MR-Bildgebung eignet sich wegen der kurzen Meßzeiten und wegen der für die funktionelle Messung wichtigen T2\*-Gewichtung vor allem das sogenannte EPI-Verfahren. Dieses ist in den Fig. 4 bis 9 dargestellt.

Nach einer Stimulation ST gemäß Fig. 4 wird eine Spinpopulation durch einen Hochfrequenzpuls RF gemäß Fig. 5 angeregt. Durch einen Schichtselektionsgradienten SS während der Einstrahlung des Hochfrequenzpulses RF wird die Anregung auf eine Schicht beschränkt. Die durch den Schichtselektionsgradienten SS verursachte Dephasierung der Spins wird durch einen negativen Teil des Schichtselektionsgradienten SS wieder rückgängig gemacht. Anschließend wird ein in der Polarität wechselnder Auslesegradient gemäß Fig. 8 eingeschaltet. Unter jedem Teilimpuls des Auslesegradienten entsteht ein Kernresonanzsignal S. Bei jedem Polaritätswechsel des Auslesegradienten RO wird ein kurzer Phasencodierpuls PC eingeschaltet. Damit wird die Phasencodierung von Signal zu Signal fortgeschaltet.

## DE 44 39 515 A1

5

Nach in der Kernspintomographie gängigen Verfahren werden die gewonnenen Signale S in eine Rohdatenmatrix eingetragen und aus dieser Rohdatenmatrix durch zweidimensionale Fouriertransformation ein Bild des Untersuchungsobjekts erstellt. Dabei können unter Umständen schon nach einer Anregung ausreichend viele Signale zur Erstellung eines vollständigen Bildes der selektierten Schicht gewonnen werden. Es können aber — wie in den Fig. 4 bis 9 dargestellt — auch mehrere Anregezyklen erforderlich sein, um die erforderliche Zahl von Kernresonanzsignalen zu gewinnen oder um zur Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses mehrere Signale mitteln zu können.

Eine genauere Beschreibung des EPI-Verfahrens findet sich in der US 4,165,479.

## Patentansprüche

1. Verfahren zur zeit- und orts aufgelösten Bestimmung von Gehirnaktivitäten in einem Untersuchungsbereich eines Patienten mit folgenden Merkmalen:

- a) Es wird ein Gehirnaktivitäten darstellender MR-Bilddatensatz des Untersuchungsbereiches gewonnen.
- b) Im Untersuchungsbereich wird eine zeit- und orts aufgelöste EEG-Messung zur Bestimmung von Gehirnaktivitäten durchgeführt.
- c) Die aus der EEG-Messung gewonnene räumliche und zeitliche Verteilung von Gehirnaktivitäten wird der sich aus dem MR-Bilddatensatz ergebenden Verteilung von Gehirnaktivitäten zugeordnet.
- d) Aus den so gewonnenen Datensätzen werden Informationen über den zeitlichen und örtlichen Verlauf von Gehirnaktivitäten ermittelt.

2. Verfahren zur zeit- und orts aufgelösten Bestimmung von Gehirnaktivitäten in einem Untersuchungsbereich eines Patienten mit folgenden Merkmalen:

- a) Es wird ein Gehirnaktivitäten darstellender MR-Bilddatensatz des Untersuchungsbereiches gewonnen.
- b) Im Untersuchungsbereich wird eine zeit- und orts aufgelöste MEG-Messung zur Bestimmung von Gehirnaktivitäten durchgeführt.
- c) Die aus der MEG-Messung gewonnene räumliche und zeitliche Verteilung von Gehirnaktivitäten wird der sich aus dem MR-Bilddatensatz ergebenden Verteilung von Gehirnaktivitäten zugeordnet.
- d) Aus den so gewonnenen Datensätzen werden Informationen über den zeitlichen und örtlichen Verlauf von Gehirnaktivitäten ermittelt.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Gewinnung des MR-Bilddatensatzes nach einer Stimulation des Patienten durchgeführt wird.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Gewinnung der EEG/MEG-Daten nach einer Stimulation des Patienten durchgeführt wird.

5. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Gewinnung des MR-Bilddatensatzes und der EEG/MEG-Daten nach einer spontanen Aktivität des Patienten durchgeführt wird.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 3 bis 5,

6

dadurch gekennzeichnet, daß die EEG-Messung und die MR-Messung in unmittelbarer zeitlicher Abfolge durchgeführt werden.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die MR-Messung nach dem EPI-Verfahren durchgeführt wird.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß aufgrund der EEG- bzw. MEG-Messung äquivalente Dipole der Stromverteilung im Untersuchungsobjekt bestimmt werden.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß aufgrund der EEG- bzw. MEG-Messung eine Stromdichteverteilung im Untersuchungsbereich bestimmt wird.

10. Anordnung zur Durchführung eines Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 bis 9, gekennzeichnet durch folgende Merkmale

- a) Eine MR-Signalgewinnungseinheit (2) ist mit einer ersten Bildauswerteeinheit (4) verbunden.
- b) Eine EEG- bzw. MEG-Signalgewinnungseinheit (3) ist mit einer zweiten Auswerteeinheit (5) verbunden.
- c) Die erste und die zweite Bildauswerteeinheit (4, 5) sind mit einer Bildkorrektureinheit (6) verbunden.
- d) Die Bildkorrektureinheit (6) ist mit einer Darstellungseinheit (7) für die örtlich und zeitlich aufgelöste Darstellung der Gehirnaktivität verbunden.

Hierzu 3 Seite(n) Zeichnungen

- Leerseite -

ZEICHNUNGEN SEITE 1

Nummer:

Int. Cl.<sup>6</sup>:

Offenlegungstag:

DE 44 39 515 A1

A 61 B 5/055

9. Mai 1996

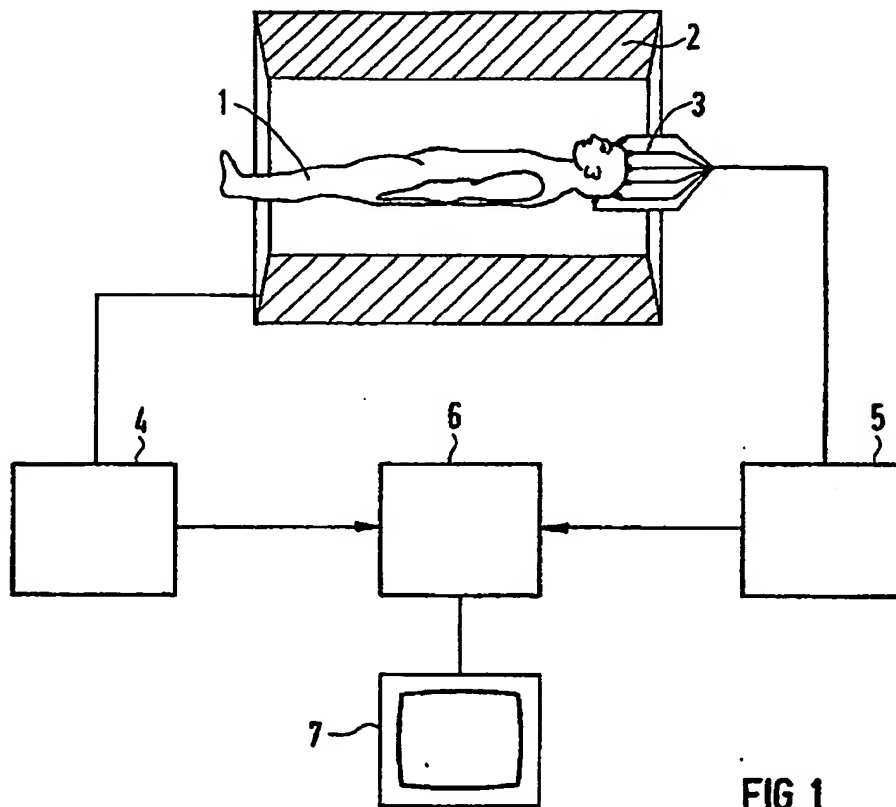


FIG 1

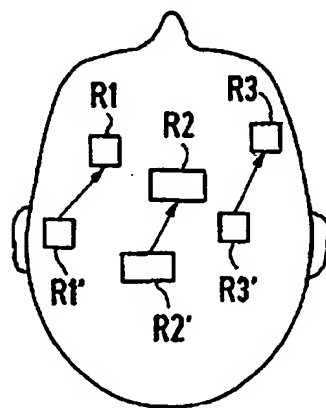


FIG 2

ZEICHNUNGEN SEITE 2

Nummer: DE 44 39 515 A1  
Int. Cl.<sup>6</sup>: A 61 B 5/055  
Offenlegungstag: 9. Mai 1996

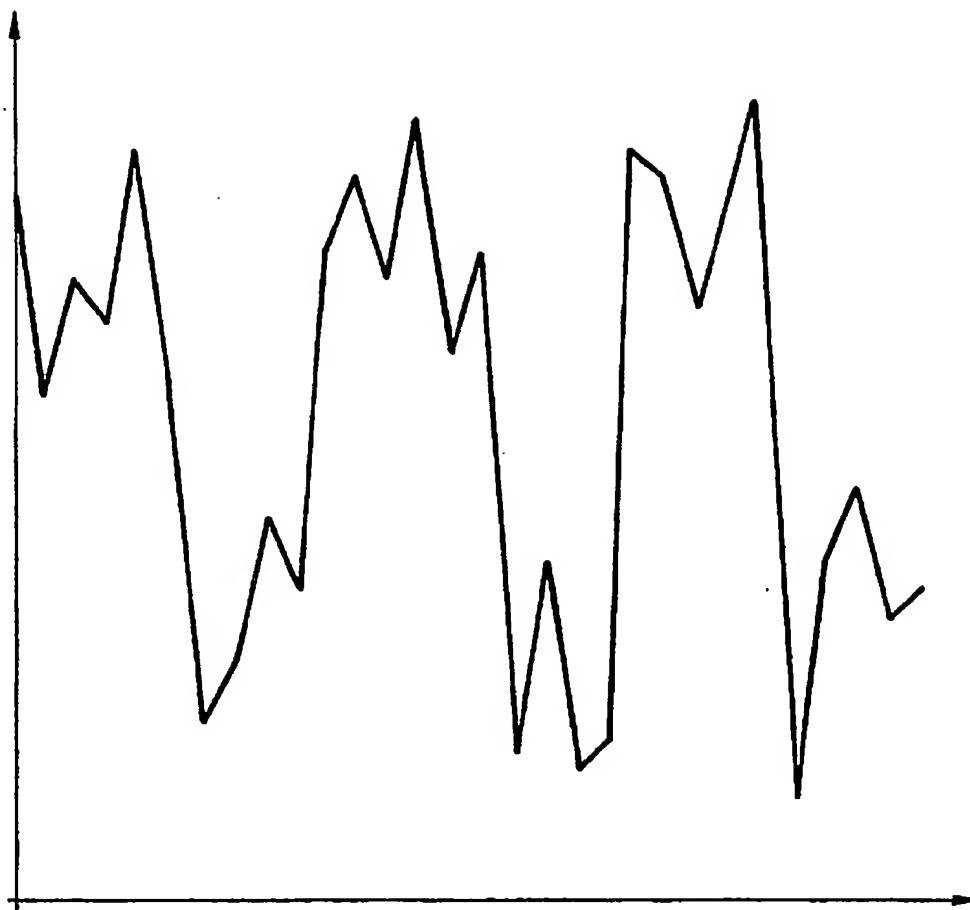


FIG 3

ZEICHNUNGEN SEITE 3

Nummer:

DE 44 39 515 A1

Int. Cl.<sup>6</sup>:

A 61 B 5/055

Offenlegungstag:

9. Mai 1996



FIG 4



FIG 5



FIG 6



FIG 7



FIG 8

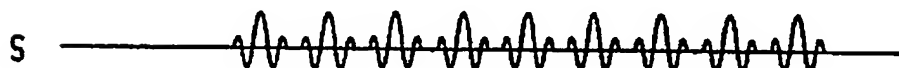


FIG 9